

「デジタルツイン実現に向けた心房細動モデリング効率化に関する研究」

兵庫県立大学情報科学研究科 原口 亮

1 研究の背景と目的

不整脈の一種である心房細動のうち、持続性心房細動に対するカテーテルを用いたアブレーション治療に対する再発率は 30~50%と高く、新たな治療戦略が求められている。持続性心房細動においては左心房の線維化の進行具合と不整脈の病態とが関係していることが知られている。そこで術前に左心房線維化を評価する手法がさまざま提案されており、(1)ガドリニウム遅延造影 MRI 撮像(LGE-MRI)による非侵襲・直接評価、(2)心エコーによる左心房ひずみを計測する非侵襲・間接評価、(3)電極カテーテルによる電位計測により低電位領域を同定する侵襲・間接評価の主に 3 つの計測・評価手法が知られている (Quah et al. J Cardiovasc Electrophysiol. 2021)。これらの計測手法により左心房線維化を評価した上で治療方針やアブレーション部位を決定する試みが世界各国で行われているが、未だ持続性心房細動に対する最適な治療戦略は確立されておらず術者経験の部分が多い。

持続性心房細動のアブレーション治療成績向上という課題を解決するため、術前 LGE-MRI 画像の画像解析データと術後の治療効果データから治療効果予測モデルを構築するデータ計算科学的アプローチと、症例ごとの左心房 3 次元モデルから心房細動シミュレーションを行い治療方針決定支援や治療支援システムを構築する計算科学的アプローチの双方を組み合わせることが研究の全体構想である。本研究の目的は、後者の計算科学的アプローチのうち、症例ごとに左心房 3 次元モデルを構築するワークフローを確立することである。

2 研究方法・研究内容

① 術前 MRI 画像から左心房形状抽出手法の効率化の検討

術前 MRI 画像からの左心房形状抽出処理の半自動化を試みる。MRI 画像からの左心房抽出処理については既に深層学習ベースの自動抽出手法が知られているが、左心房形状は個人差が大きいこと、撮像機器や撮像プロトコルの違いによる画質の違いが大きいことなどから、本研究では統計的形狀モデルを用いたアトラスベースの抽出処理と手動による確認・修正を組み合わせたワークフローの確立を行うことで、左心房形状抽出処理の効率化を図る計画である。

② 術前 MRI 画像からの線維化領域抽出手法の効率化の検討

LGE-MRI 画像において線維化領域は高輝度領域として描出される。LGE-MRI 画像からの線維化領域の評価については米国ユタ大学より輝度値ヒストグラムを用いた手法が提案されており、本研究でもこれに準じるが、本研究の目的は線維化領域を評価した上で計算機シミュレーションにつなげることであるので、LGE-MRI 画像から計算機シミュレーション実施の上で必要となるパラメータを抽出するという視点で線維化領域抽出手法を確立する計画である。

③ 心房細動を再現する計算機シミュレーションプログラムの開発

線維化領域を含む左心房 3 次元モデルを構築した上で心房細動の計算機シミュレーションを実行できるプログラムを開発する。心房細動シミュレーションの実行のためには、心房形状モデルに加えて、個々の心筋細胞の電気生理機能を模擬する、いわば機能モデルの構築が必要である。心房細動を再現するために、正常組織領域には Courtemanche 常微分方程式系モデル (Am J Physiol, 1998) を用いる。線維化領域における電気生理機能を表すモデルには、心房筋細胞と線維芽細胞とを電氣的に結合させたモデル (Ashihara, Haraguchi, et al., Circ Res

2012.) を用いる. 心房形状を用いて電気生理機能を模擬する計算機シミュレーションは一般に計算負荷が高いことから, 兵庫県立大学情報科学研究科に設置されたスーパーコンピュータに加えて, 必要に応じて「富岳」を中核とする革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラ(HPCI)を活用する予定である. なお, 症例データは神戸大学医学部より提供を受ける予定である. 研究の実施にあたり研究倫理委員会の承認を既に受けている.

3 研究成果

① 術前 MRI 画像から左心房形状抽出手法の効率化の検討

はじめに左心房形状抽出処理の自動化に関する論文サーベイを行なった. まず左房を抽出対象とした論文からその処理対象を①内腔 (cavity), ②心房壁 (wall), ③線維化領域 (fibrosis) の3つに類型化した上で, 今回の研究目的に適合すると考えられる②について 23 編の先行論文を調査した. そして (A) LGE-MRI 画像から直接心房壁を抽出する手法と (B) 造影 MRI から抽出した左心房内腔を, LGE-MRI 画像に重ね合わせを行なって心房壁を抽出する手法の2つに類型化した. (A) について深層学習ベースの自動抽出手法のいくつかについて再現を試みたがいずれも再現に至らなかった. 論文と共に公開されているプログラムと設定情報と画像データだけではそもそも論文の結果の再現が困難であったこと, 今回用いる被験者データの撮像機器や撮像プロトコルがばらついていることが原因として考えられる. (B) についても検討を行なったが, 今回用いる被験者データにおいて造影 MRI と LGE-MRI 画像との心時相が一定ではなく両者の形状の違いが大きいこと, LGE-MRI 画像のみ取得し造影 MRI を撮像していない症例が多数あること等の理由により, 今回の研究に適用するには不適切であると判断した.

そこで当初の方針を変更し, まずは全ての症例について心房内腔と心房壁を手動で抽出することとした. 抽出作業には医用画像セグメンテーションの分野で定評のあるオープンソースの 3D Slicer (slice.org) を用いた. 抽出結果の検証は医用画像工学の研究者および不整脈アブレーションの業務経験がある臨床工学技士が行なった. 心房内腔の抽出には造影 MRI 画像に対して GrowCut 法を用いて1症例あたり 10 分程度で抽出が可能であったが, 心房壁の抽出は LGE-MRI 画像の特性上線維化が進んでいない領域はコントラストが低いため, 4時間程度を要する症例もあった.

現在, LGE-MRI 画像のみを用いての左房壁自動抽出を目指して, 次項で処理した標準化画像を教師データとした深層学習ベースの自動抽出手法の開発に取り組んでおり, 今後とも継続する予定である.

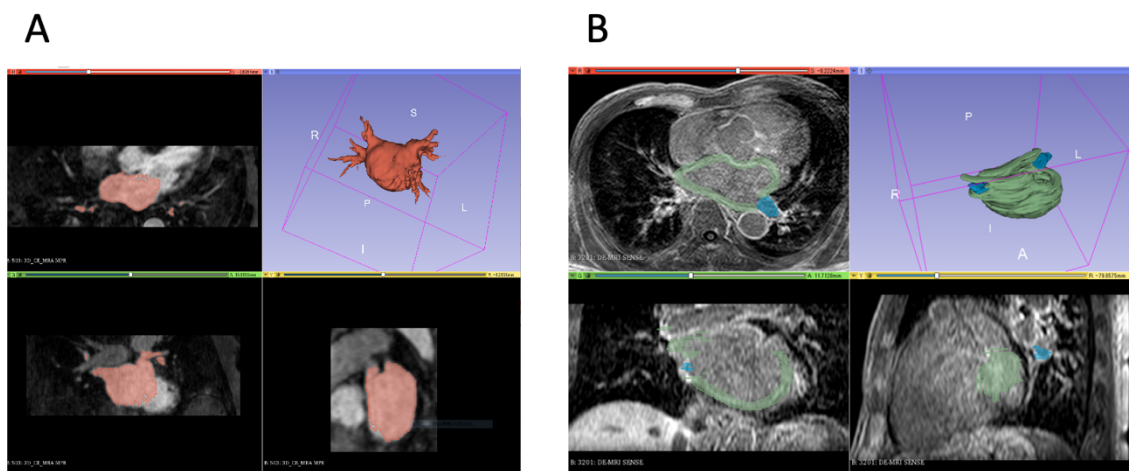


図 1: (A) 造影 MRI 画像からの心房内腔の抽出, (B) LGE-MRI 画像からの心房壁の抽出

② 術前 MRI 画像からの線維化領域抽出手法の効率化の検討

LGE-MRI 画像において線維化領域は高輝度領域として描出される. LGE-MRI 画像からの線維化領域の評価については米国ユタ大学より輝度値ヒストグラムを用いた手法が提案されており (McGann, et al., Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014), 本研究でもこれに準拠することとした. LGE-MRI 画像は撮像プロトコルが標準化されていないため, 組織の線維化の程度と輝度値との対応関係は施設ごとと症例ごとに異なる. 本研究で対象とする LGE-MRI 画像も症例ごとに輝度値分布が大きく異なることを確認した. そこで前項で抽出した左心房壁領域に対して LGE-MRI 画像輝度値分布の z-score normalization を行うプログラムを開発した. その上で McGann らの手法に基づき+1SD 以上の領域を線維化領域とした. 図 2A に LGE-MRI 画像の輝度値ヒストグラムを, 図 2B に心房内腔領域抽出結果と心房壁領域輝度値分布の 3 次元重ね合わせ画像を示す. 図 2B において心房内腔領域はグレーに, +1SD 以上+2SD 未満は緑, +2SD 以上+3SD 未満は黄色, +3SD 以上は赤にそれぞれ着色している.

心房筋の線維化はコラーゲンの蓄積により引き起こされるが, 心房細動の持続化にはコラーゲン沈着は必須ではなく, 線維芽細胞の増生がその本質であると考えられている (Ashihara T et al., Circ Res, 2012). したがって, 心房細動を再現するにあたっては, 先行研究のように心房壁を正常領域と線維化領域の 2 値に設定するだけでは不十分であり, 線維芽細胞の増生の程度を多値で設定する必要があると考えられる. LGE-MRI 画像輝度値の z-score を線維芽細胞の増生の程度と対応づけることは現状でも可能ではあるが, その根拠や検証方法が不明である. 予備実験により線維芽細胞の増生の程度と活動電位波形および興奮伝播速度が関係することが分かったので, LGE-MRI 画像の輝度値を線維芽細胞の増生の程度とどのように対応づけてモデリングしその妥当性を検証するのかについて引き続き検討を行う予定である.

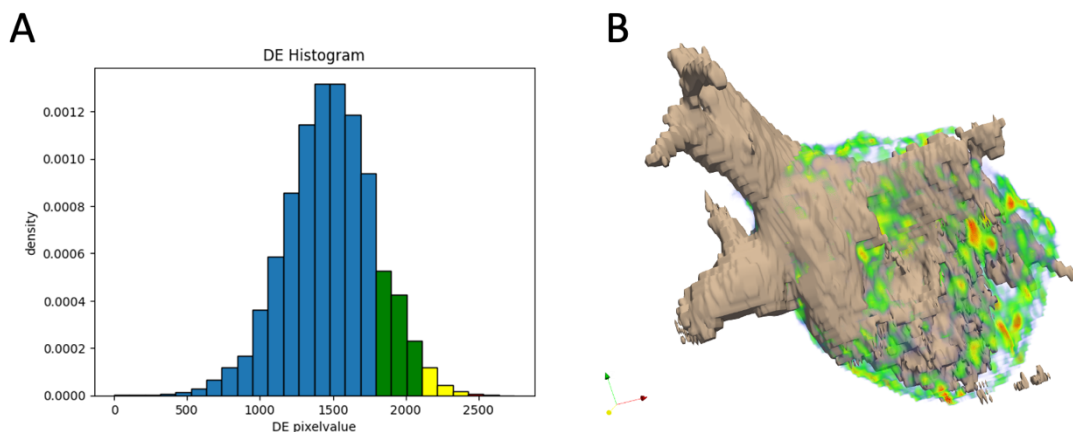


図 2 A:LGE-MRI 画像輝度値ヒストグラムの例, B:心房内腔抽出結果と心房壁領域輝度値分布の 3 次元重ね合わせ表示

③ 心房細動を再現する計算機シミュレーションプログラムの開発

左心房 3 次元モデルを用いた心房細動の計算機シミュレーションプログラムを開発した. 形状モデルは, ①にて症例データから抽出した左心房壁領域データを 1 辺 0.015cm の等方性ボクセルに変換したボリュームデータを用いて構築した. 機能モデルには Courtemanche 常微分方程式系モデル (Am J Physiol, 1998) を用いた. 線維化領域については, 心房細胞に線維芽細胞を電氣的に結合させたモデルを用いた (Ashihara, Haraguchi, et al., Circ Res 2012.). チュ

ーニングとして指数関数の線形近似, OpenMP ノード内並列化, MPI ノード間並列化を実施した. 計算には富岳 32 ノード(1536 並列)を用いた場合で 1 秒分の実行に 47 時間であった. 可視化には ParaView によるボリュームレンダリングを用いた. 可視化結果の一部を図 3 に示す. 細胞が興奮している状態を赤, 興奮していない状態を青, 興奮が徐々に冷めていく状態を黄および緑でそれぞれ着色している. 心房モデル左上部から右側へ向かっての興奮波の伝播が生じていることが可視化されている.

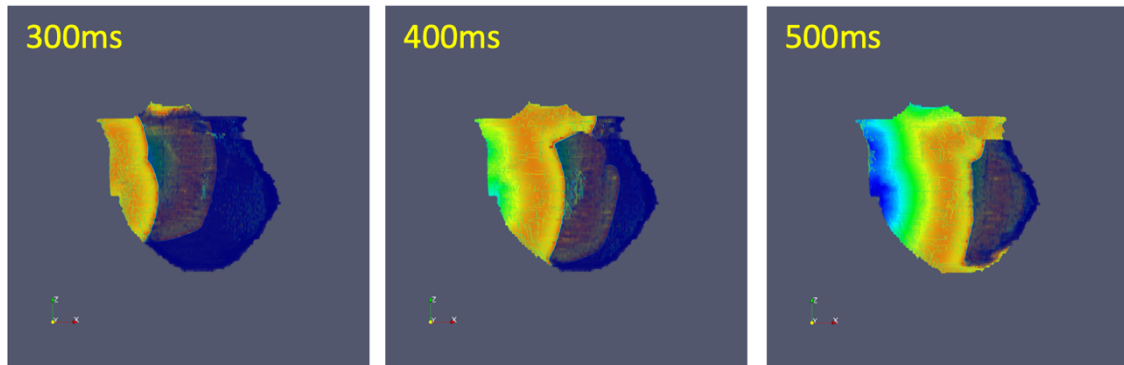


図 3:心房モデルの興奮伝播

以上から, 持続性心房細動のアブレーション治療成績向上という課題を解決するため, 術前 LGE-MRI 画像の画像解析データと術後の治療効果データから治療効果予測モデルを構築するという全体構想のうち, 本研究の目的である症例ごとに左心房 3 次元モデルを構築するワークフローを確立することができた. 引き続き各プロセスの自動化・効率化および全体構想の実現に取り組む予定である.

4 生活や産業への貢献および波及効果

心房細動自体はすぐに命に関わる病気ではないが, 心原性脳梗塞や心不全のきっかけになり QOL 低下を招くことから, 治療戦略の確立が望まれている. 未だ持続性心房細動に対する最適な治療戦略は確立されておらず術者経験の部分が多い. 持続性心房細動の病態は多様であり, 患者個別に治療戦略を構築する必要があることが多施設臨床研究においても示されている (D. Mol. et al. J Cardiovasc Electrophysiol. 2022). 本研究では, 持続性心房細動のアブレーション治療成績向上という課題に対し, 患者個別のモデルを構築し計算機シミュレーションを行うことにより治療戦略や治療方針の決定に役立てるというアプローチに向けて, 患者個別モデル構築のためのワークフロー確立に取り組んだ. 術者経験によらず高品質な治療戦略を立てるための方法論の確立は心房細動治療成績の向上を通じての QOL 向上に繋がる. また患者個別の計算機シミュレーションモデルの構築という方法論は, 他疾患への応用を通じて医療・製薬・医療機器産業への貢献や波及効果が考えられる.